**Les hépatites chroniques**

Tristan St-Jean-Gamache

Hiver 2016

Faculté de médecine de l’Université Laval

1. L’HÉPATITE B

Il y a environ 350 millions de patients infectés à l’hépatite B dans le monde. En Asie et en Afrique, 15 % des individus sont des porteurs chroniques de la maladie. La transmission peut se faire par voie sexuelle, parentérale ou verticale.

L’hépatite B est un hépadnavirus à ADN. Il existe huit génotypes (A à H) qui ont des répartitions géographiques différentes. Le virus de l’hépatite B peut résister une semaine dans l’environnement. Par lui-même, le virus n’est pas cytopathique ; ses dommages résultent de la réaction immunitaire de l’hôte.

Par définition, l’hépatite B chronique correspond à la persistance de la présence des AgHBs pour une période de plus de six mois. Les AgHBs sont des antigènes de surface présents sur la capsule virale.

La progression de l’hépatite B se fait en phases :

* L’immunotolérance | Le système immunitaire tolère la présence du virus (surtout pendant les 20 premières années suivant, par exemple, la transmission verticale) ;
* L’immunocompétence | L’organisme essaie d’éradiquer, avec plus ou moins de succès, le virus et on constate une inflammation hépatique à la biopsie, une élévation des transaminases, des taux fluctuants de virus dans le sang ;
* Le portage inactif | Le dosage des enzymes hépatiques est normal, mais il y a encore des AgHBs dans le sang et il y a une séroconversion des AgHBe[[1]](#footnote-1) ;
* L’hépatite B AgHBe négative | Après de multiples phases d’immunocompétence en séries, un mutant précore des AgHBe se développe ;
* La réactivation | On retrouve cette phase chez les porteurs inactifs qui prennent des immunosuppresseurs ou qui subissent de la chimiothérapie ou de la radiothérapie ;
* La rémission | Cette phase éradique l’infection complètement : les IgG anti-HBc et les IgG anti-HBs sont positifs.

Les complications principales de l’hépatite B sont la cirrhose (20 % à 20 ans) et le carcinome hépatocellulaire. La plupart des cas de carcinome hépatocellulaire surviennent chez des patients cirrhotiques. Néanmoins, l’hépatite peut avoir des effets oncogéniques directs et entraîner la formation d’un carcinome sans cirrhose.

Les facteurs de risques d’évolution vers la cirrhose incluent l’âge de l’infection, l’importance et le nombre de réactivations virales antérieures, la présence de co-infections virales (hépatites C et D ou VIH), la consommation d’alcool, le syndrome métabolique (NASH), l’immunosuppression et la présence d’une infection par un virus mutant précore.

Lorsqu’on suspecte une hépatite B, la sérologie initiale doit inclure les AgHBs, les IgG anti‑HBc et les IgG anti-HBs. Si le dosage des AgHBs est négatif, soit :

* Le patient est naïf ;
* Le patient est vacciné, cas dans lequel les IgG anti-HBs sont positifs ;
* Le patient est guéri, cas dans lequel les IgG anti-HBs et les IgG anti-HBc sont positifs.

Si le dosage des AgHBs est positif, il faut doser les AgHBe, les anti-HBe et l’ADN du virus (au moyen d’une réaction quantitative en chaîne par polymérase). Alors, soit :

* Le patient est en phase d’immunotolérance, cas dans lequel l’ADN du virus est présent en très grande quantité dans le sang et les AgHBe sont positifs ;
* Le patient est en phase d’immunocompétence, cas dans lequel les transaminases sériques sont augmentées, l’ADN du virus est présent en grande quantité dans le sang et les AgHBe sont positifs ;
* Le patient est un porteur inactif, cas dans lequel l’ADN du virus est présent en petite quantité dans le sang et les AgHBe sont négatifs ;
* Le patient est infecté par un virus mutant précore, cas dans lequel il y a une légère augmentation des transaminases, l’ADN du virus est retrouvé dans le sang à des concentrations variables et les AgHBe sont négatifs.

L’évaluation de l’atteinte se fait avec un bilan hépatique complet et des méthodes d’imagerie hépatique (échographie, tomodensitométrie et/ou résonance magnétique). Comme pour les épisodes aigus, le clinicien ne peut entamer un traitement que s’il est à l’aise avec les lignes de conduite, et ce afin d’éviter des récidives à l’arrêt. Le seul traitement curatif disponible est l’interféron, un antiviral direct, antifibrotique et antiprolifératif qui stimule la réponse des cellules immunes T. Ses avantages incluent la durée limitée de 48 semaines, l’absence de résistance et la séroconversion AgHBe chez 25 % des patients. Ses inconvénients incluent la nécessité d’injections, la présence d’effets secondaires et la nécessité d’un suivi strict. Par ailleurs, les analogues des nucléosides, qui inhibent l’activité de la polymérase du virus et bloquent la réplication virale, peuvent être employés et sont bien tolérés. Ils provoquent une séroconversion AgHBe chez 30 % des patients et sont très efficaces. En effet, ils assurent généralement une négativation de la détection de l’ADN viral sérique. Toutefois, il s’agit d’un traitement à long terme et le développement d’une résistance est possible.

Il est essentiel de vacciner les enfants de femmes atteintes du virus et de leur administrer des HBIG dans les 12 heures après leur naissance. Si la mère est atteinte chroniquement et que sa charge virale est élevée, il faut envisager de la traiter dès le troisième trimestre.

2. L’HÉPATITE C

L’hépatite C est l’une des causes principales d’hépatopathie chronique avec la consommation d’alcool et la stéatohépatite non-alcoolique (associée au syndrome métabolique). L’atteinte de la population mondiale est de l’ordre des 3 %, mais la prévalence du virus est variable : en Égypte, elle est d’environ 10 %. La transmission est surtout parentérale – elle peut aussi être sexuelle dans de rares cas.

L’hépatite C est un virus à ARN qui infecte exclusivement l’humain. Il est cytopathique et a six génotypes différents. En Amérique du Nord, c’est le génotype 1 qui est le plus prévalent, alors qu’en Égypte, c’est le génotype 4.

Comme dans le cas de l’hépatite B, il faut que l’infection persiste six mois pour qu’elle soit considérée chronique. La majorité des gens passent au portage chronique (75 %). Si la présentation est une infection aiguë ictérique, il y a plus de chances de clairance du virus.

L’évolution de l’hépatite C est variable. Dans 20 % des cas, il n’y a que peu de dommages. Dans 60 % des cas, l’hépatite chronique est active et présente des lésions histologiques variables. De plus, 20 % des patients développent une cirrhose après une vingtaine d’années. Il ne faut pas négliger l’importance des cofacteurs tels que le diabète, l’obésité, l’alcool, les co-infections au virus de l’hépatite B, les co-infections au VIH, le sexe masculin et l’âge. Les symptômes de l’hépatite C sont variables, mais incluent souvent la fatigue. Les complications sont majoritairement la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire (un peu moins observé que dans l’hépatite B chronique).

Le diagnostic se fait avec les IgM anti-VHC, les IgG anti-VHC et l’ARN du virus (détecté au PCR quantitatif). Le test initial pour le dépistage est la recherche des anticorps anti-VHC. S’il est positif, il peut indiquer une infection active par le virus ou une infection ancienne (hépatite C résolue). On confirmera le diagnostic d’une infection active par la mesure de l’ARN du virus. Le génotypage peut être utile pour orienter le traitement, mais est réservé aux gens qui ont une atteinte importante. Pour compléter, on peut procéder à un bilan hépatique complet, à l’imagerie hépatique et/ou à une évaluation de la fibrose avec le Fibroscan® ou une biopsie.

Concernant le traitement de l’hépatite C, il est très complexe et doit être établi par un expert. Dans les deux dernières années, il y a eu des changements considérables : de nouveaux régimes sans interféron sont apparus. Ceux-ci sont beaucoup plus efficaces et ont moins d’effets indésirables.

Tout le monde pourrait être traité, mais dans la réalité, ce ne sont que les patients qui ont des signes de fibrose avancée, de cirrhose, de carcinome du foie ou de manifestations extra‑hépatiques qui le sont. À noter qu’en situation post-greffe, on envisage aussi le traitement. Le régime de traitement est variable selon le génotype, les traitements antérieurs et le caractère fibrotique du foie.

Le traitement est habituellement une combinaison d’antiviraux avec ou sans interféron. Il inclut plus souvent qu’autrement la ribavirine, un analogue nucléosidique de la guanosine, à large spectre antiviral. La ribavirine est un médicament à administration *per os* et a une action immunomodulatrice. Elle peut être employée en synergie avec l’interféron pégylé, qui a une durée de vie plus grande que l’interféron non pégylé.

Le traitement à l’interféron nécessite une injection chaque semaine. Il a un effet antiviral direct et, au même titre que la ribavirine, a un effet immunomodulateur. L’interféron a toutefois de nombreux effets secondaires.

3. L’HÉPATITE AUTO-IMMUNE

Ce type d’hépatite correspond à une atteinte des hépatocytes avec une inflammation des lobules hépatiques et des plaques limitantes qui les entourent classiquement. La prévalence est faible et la maladie atteint davantage les femmes que les hommes.

Le diagnostic se fait au moyen des éléments suivants :

* Bilan auto-immun révélateur ;
* Hypergammaglobulinémie ;
* Biopsie hépatique compatible.

Le mode de présentation de l’hépatite auto-immune est variable. En clinique, on peut voir :

* De la cytolyse asymptomatique ;
* Une hépatite aiguë, ictérique ou non ;
* Une cirrhose avec hépatite auto-immune active ;
* Une cirrhose constituée ;
* Une insuffisance hépatique aiguë.

Pour être admissible au traitement de l’hépatite auto-immune, il faut remplir certains critères. Le clinicien doit remarquer des perturbations du bilan hépatique, une élévation des gammaglobulines, des marqueurs histologiques et des symptômes typiques ; il doit également exclure l’éventualité d’une hépatite médicamenteuse, virale ou alcoolique.

Le traitement inclut les corticostéroïdes et les immunosuppresseurs.

L’hépatite auto-immune peut évoluer vers une transplantation hépatique, comme il y a des rechutes chez la majorité des patients.

4. LA CIRRHOSE BILIAIRE PRIMITIVE

La cirrhose biliaire primitive atteint 9 femmes pour 1 homme. Elle est associée à une prédisposition génétique et à certaines maladies auto-immunes, notamment la maladie cœliaque, la maladie thyroïdienne et le syndrome de Sjögren.

Le mode de présentation de la cirrhose biliaire primitive est variable. Il peut varier de la cholestase asymptomatique avec augmentation de la phosphatase alcaline à la cirrhose constituée, en passant par l’ictère, le prurit et la fatigue.

Lors d’une cirrhose biliaire primitive, il y aura une augmentation de la phosphatase alcaline, des anticorps anti-mitochondries et des immunoglobulines M. Une biopsie compatible peut aussi être utile, bien qu’elle ne soit pas essentielle au diagnostic.

Le traitement médical de la cirrhose biliaire primitive inclut l’acide ursodésoxycholique, qui liquéfie la bile et favorise son excrétion. Ce traitement ne fonctionne toutefois pas chez tous les patients. L’objectif du traitement est de diminuer les taux sériques de phosphatase alcaline et de normaliser la bilirubine et les transaminases hépatiques. Si la cirrhose biliaire primitive progresse vers une insuffisance hépatique, une greffe hépatique peut s’avérer nécessaire.

5. LA CHOLANGITE SCLÉROSANTE PRIMITIVE

La cholangite sclérosante primitive est une cholestase chronique secondaire à une inflammation fibrosante des voies biliaires. Elle provoque typiquement de l’insuffisance hépatique et une encéphalopathie hépatique. Elle atteint environ deux fois plus les hommes que les femmes. La cholangite sclérosante primitive est associée à une maladie intestinale de l’intestin dans 85 % des cas. Il existe une prédisposition familiale. Les symptômes sont variables et peuvent inclure :

* Des anomalies radiologiques ;
* Une cholestase asymptomatique ;
* Du prurit ;
* De la fatigue ;
* De l’ictère ;
* Une cirrhose ;
* Une insuffisance hépatique ;
* Une perte de poids.

En raison de la perte de poids, il est important d’exclure un éventuel cholangiocarcinome. Chez un patient atteint de la maladie, il y aura une augmentation de la phosphatase alcaline et des anomalies à l’imagerie (IRM ou ERCP) – soit des sténoses ou des dilatations. La biopsie peut montrer à l’histologie une fibrose concentrique en pelure d’oignon.

Les complications de la cholangite sclérosante primitive incluent :

* La cirrhose ;
* Les cholangites à répétition ;
* Les abcès hépatiques ;
* La sténose dominante ;
* Le cholangiocarcinome ;
* La malabsorption et l’ostéoporose.

Si un cholangiocarcinome complique la cholangite sclérosante primitive, il y aura une augmentation des antigènes carbohydrate 19-9 dans le sang. À l’imagerie, on constatera alors une sténose dominante ; il est aussi possible, parfois, de palper une masse à l’hypocondre droit. Le diagnostic du cholangiocarcinome se fait au moyen de techniques d’imagerie, d’un brossage endoscopique, d’une cholangioscopie, d’une hybridation génétique par fluorescence (FISH) et/ou d’une biopsie.

Le traitement de la cholangite sclérosante primitive peut aussi inclure l’acide ursodésoxycholique, bien qu’il faille faire attention aux hautes doses. S’il y a une sténose dominante, on peut procéder à une dilatation canalaire ou à la pose d’une prothèse (par voie endoscopique). Si le stade de la maladie est avancé, une greffe peut être nécessaire. Finalement, noter qu’il faut faire une coloscopie chez les patients atteints d’une cholangite sclérosante primitive (dépistage de l’adénocarcinome, du cholangiocarcinome et du cancer colorectal associé aux MII).

6. L’HÉMOCHROMATOSE

L’hémochromatose est une maladie métabolique caractérisée par une surcharge en fer touchant plusieurs organes, notamment le foie, le pancréas et le cœur. Elle peut être acquise ou héréditaire, cas dans lequel elle résulte d’une mutation génétique du sixième chromosome qui affecte le métabolisme du fer par une altération de la protéine de l'hémochromatose humaine (HFE).

80 à 85 % des patients présentant une surcharge en fer cliniquement significative sont homozygotes pour C282Y, situation pour laquelle l’expression phénotypique est variable. Elle touche moins de 1 % de la population caucasienne.

L’hémochromatose a des répercussions sur plusieurs composantes corporelles, notamment :

* La peau (hyperpigmentation) ;
* Le foie (hépatomégalie, cirrhose, carcinome hépatocellulaire) ;
* Le pancréas (diabète) ;
* L’hypophyse (insuffisance hypophysaire) ;
* Les articulations (arthropathies) ;
* Le myocarde (insuffisance cardiaque).

Le diagnostic se fait au moyen de la saturation de la transferrine, qui est typiquement supérieure à 45 %, des taux de fer et de ferritine, du génotypage du gène HFE, d’une biopsie hépatique et/ou d’une résonance magnétique hépatique.

Le traitement de l’hémochromatose se fait par des phlébotomies (saignées), afin de diminuer les réserves en fer. On effectue souvent un dépistage familial avec un bilan martial[[2]](#footnote-2) et un génotypage du gène HFE. Le suivi est annuel.

7. LA STÉATOSE HÉPATIQUE NON ALCOOLIQUE

La stéatose hépatique non alcoolique (NASH) fait partie d’un groupe de pathologies entraînant de la stéatose hépatique chez les personnes non alcooliques (NAFLD). La stéatose hépatique est caractérisée par la présence de graisses – sous forme de triglycérides – dans les hépatocytes. La NASH est une pathologie fréquente qui est en voie de devenir la première cause de cirrhose et de greffe hépatique en Amérique du Nord. En fait, dans environ 30 % des échographies hépatiques, on peut constater une stéatose simple.

Dans la progression de la maladie, la stéatose devient une stéato-hépatite, qui entraîne de la cirrhose et qui peut mener au carcinome hépatocellulaire dans certains cas. La stéato‑hépatite a les mêmes caractéristiques qu’une stéatose, mais comprend aussi un infiltrat inflammatoire, des corps de Mallory[[3]](#footnote-3) et des hépatocytes à caractère ballonisé. Dans certains cas, il peut y avoir de la fibrose.

La stéatose hépatique peut être causée par :

* Le syndrome métabolique, particulièrement l’obésité et le diabète ;
* Le jeûne ou la malnutrition ;
* Des médicaments, notamment l’amiodarone et les stéroïdes ;
* L’alcool.

Le syndrome métabolique est lié à une hyperinsulinémie et à divers troubles métaboliques. Dans ce contexte, l’augmentation des acides gras arrivant au foie entraîne une stéatose, des cytokines pro-inflammatoires entraînent la NASH, puis le stress oxydatif et les radicaux libres entraînent de la fibrose.

Les symptômes de la NASH sont très variables. Il peut ne pas y en avoir comme il peut y avoir une hépatomégalie, une cirrhose et/ou un carcinome hépatocellulaire associé.

Chez les patients atteints, on constatera une cytolyse légère à modérée, un syndrome métabolique et une absence de consommation alcoolique significative. Le clinicien doit aussi exclure d’autres étiologies potentielles avant d’en arriver à ce diagnostic.

Le traitement de la NASH débute par la correction des facteurs de risques. Il faut également limiter les insultes hépatiques supplémentaires. Chez les patients qui ne sont pas diabétiques, la vitamine E peut être une option intéressante.

8. LES AUTRES TROUBLES MÉTABOLIQUES

La maladie de Wilson est une maladie héréditaire rare qui est caractérisée par une réduction de l’excrétion de cuivre dans la bile et par une incapacité d’incorporer le cuivre dans la céruloplasmine, protéine de transport du cuivre dans le sang. Il en résulte chez le sujet atteint une accumulation de cuivre dans le foie et une diminution de la céruloplasmine.

Dans le cas de la maladie alcoolique, le développement de lésions hépatiques dépend de :

* La quantité d’alcool consommée ;
* La durée de la consommation ;
* Le sexe ;
* Les variations individuelles d’origine génétique ou métabolique ;
* Certains cofacteurs comme le syndrome métabolique et le virus de l’hépatite C.

La maladie alcoolique provoque une altération du métabolisme lipidique de la cellule menant à un état de stéatose. Son traitement débute par la cessation de la consommation d’alcool. Pour être admissible à une greffe, six mois d’abstinence sont requis. Plusieurs pathologies seront observées en association avec la maladie alcoolique, notamment l’hépatite aiguë, la cirrhose alcoolique et le carcinome hépatocellulaire.

1. L'AgHBe est produit par traitement de la protéine du précore et est présente lorsque le virus se réplique. Le stade de portage inactif se caractérise par l’apparition des anticorps anti-HBe et par la disparition des AgHBe. [↑](#footnote-ref-1)
2. Un bilan martial est un bilan ferrique. [↑](#footnote-ref-2)
3. Les corps de Mallory sont des amas résiduels de microfilaments pouvant être caractérisés à l’histologie. [↑](#footnote-ref-3)